

Клинические рекомендации

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

Кодирование по Международной E27.1
статистической классификации E27.2
болезней и проблем, связанных E27.3
со здоровьем: E27.4
E35.1
E89.6

Возрастная группа: дети

Год утверждения: 202_

Разработчик клинической рекомендации:

- Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ...	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	7
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)....	7
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	14
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	15
2.1 Жалобы и анамнез	16
2.2 Физикальное обследование	18
2.3 Лабораторные диагностические исследования	18
2.4 Инструментальные диагностические исследования	21
2.5 Иные диагностические исследования.....	21
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	22
3.1 Подраздел1 (например, «Консервативное лечение»).....	22
3.N Подраздел N	25
3.N Иное лечение.....	26
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	28
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики.....	28

6. Организация оказания медицинской помощи	29
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболеванияили состояния)	29
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	30
Список литературы	31
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	35
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	35
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата	39
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	40
Приложение В. Информация для пациента	41
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	48

Список сокращений

ПХНН – первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

АКТГ – адренокортикотропный гормон

КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормон

АД – артериальное давление

AR – аутосомно-рецессивный

AD – аутосомно-доминантный

X-linked – X-сцепленный

НФП – нарушение формирования пола

ЦНС – центральная нервная система

Термины и определения

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ПХНН, болезнь Аддисона) – синдром, обусловленный нарушением синтеза и секреции кортизола и/или альдостерона, в основе которого может быть непосредственное повреждение надпочечников, врожденные пороки развития, редко – нечувствительность к АКТГ.

Вторичная надпочечниковая недостаточность – синдром, проявляющийся снижением синтеза кортизола из-за нарушения синтеза и секреции АКТГ.

Адреналовый криз (сольтеряющий криз, криз надпочечниковой недостаточности) – это жизнеугрожающее состояние, характеризующееся острой кардиоваскулярной недостаточностью и грубыми электролитными нарушениями, связанными с дефицитом глюко- и минералокортикоидов, и характеризующееся гипотензией, гиповолемией, шоком и нарушениями сознания разной степени.

Орфанное заболевание – редкие заболевания с распространенностью не более 10 на 100 000 населения.

Адреналэктомия – хирургическое удаление одного или двух надпочечников.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Надпочечниковая недостаточность, или гипокортицизм, – это патологическое состояние, вызванное снижением секреции кортизола, которое может сопровождаться также дефицитом минералокортикоидов и надпочечниковых андрогенов[1]

Первичная надпочечниковая недостаточность (ПХНН, болезнь Аддисона) вызвана непосредственно патологией самих надпочечников, а не с нарушением гипоталамо-гипофизарной регуляции их работы. При первичной надпочечниковой недостаточности наряду с дефицитом глюкокортикоидов в большинстве случаев развивается также дефицит минералокортикоидов и надпочечниковых андрогенов. Вторичная и третичная надпочечниковая недостаточность вызваны нарушением секреции гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ) и гипоталамусом кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ). [1]

Адреналовый криз (сольтеряющий криз, криз надпочечниковой недостаточности) – это жизнеугрожающее состояние, характеризующееся острой кардиоваскулярной недостаточностью и грубыми электролитными нарушениями, связанными с дефицитом глюко- и минералокортикоидов, и характеризующееся гипотензией, гиповолемией, шоком и нарушениями сознания разной степени[1].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПХНН – это гетерогенная группа заболеваний, вызванные различными причинами и имеющими разный патогенез[1,2]:

- нарушение эмбриональной закладки и формирования надпочечников вследствие генетических поломок;
- наследственные нарушения стероидогенеза в надпочечниках;
- наследственная резистентность к действию АКТГ;
- разрушение ткани надпочечников вследствие инфекционного, опухолевого, аутоиммунного процесса, инфильтративных заболеваний (например, гемохроматоз),

болезней обмена веществ (напр., X-сцепленная адренолейкодистрофия), кровоизлияния в ткань надпочечников;

-адреналэктомия – хирургическое удаление надпочечников по причине других заболеваний;

-прием некоторых лекарственных препаратов

Подробная классификация ПНН с указанием этиологии представлена в таблице 1[3]

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Данных по распространённости ПНН среди детей в России нет. Все заболевания, сопровождающиеся ПНН в детском возрасте относятся к орфанным.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

E27.1 Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона, аутоиммунное воспаление надпочечников)

E27.2 Аддисонов криз (адреналовый криз)

E27.3 Медикаментозная недостаточность коры надпочечников

E27.4 Другая и неуточненная недостаточность коры надпочечников (надпочечниковое(ый): кровотечение, инфаркт; недостаточность коры надпочечников БДУ; гипоальдостеронизм)

E35.1 Нарушения надпочечников при болезнях, классифицированных в других рубриках (болезнь Аддисона туберкулезной этиологии ([A18.7](#)), синдром Уотерхауса-Фридериксена (менингококковый) ([A39.1](#)))

E89.6 Гипофункция коры надпочечников (мозгового слоя), возникшая после медицинских процедур

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ПХНН подразделяют на наследственные формы и приобретенные. К приобретенной ПХНН относят надпочечниковую недостаточность вследствие деструкции надпочечников (онкологические заболевания, кровоизлияния, инфекционные заболевания надпочечников (туберкулезное, грибковое поражение)), аутоиммунное воспаление, адреналэктомии и как побочный эффект приема некоторых лекарственных препаратов (ингибиторы ферментов

стероидогенеза (митотан, кетоконазол, метирапон, этомидат, аминоглутетимид) , препараты усиливающие метаболизм кортизола (например, тироксин), ингибиторы CTLA-4 (увеличивают риск приобретенного аутоиммунного аденоалитита)) [1–3].

Классификация наследственных форм ПНН приведена в таблице 1

Таблица 1. Наследственные формы первичной надпочечниковой недостаточности (Т. Kirkgoz, Т. Guran, 2018 с дополнениями)

Патологическое состояние	Ответственный ген	Характер наследования	Особенности клинической картины
1. Нарушения стероидогенеза			
<i>Нарушение транспорта холестерина</i>			
Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников	<i>STAR</i>	AR	НФП, 46, XY; гипогонадизм, обычно увеличенные надпочечники
Врожденная дисфункция коры надпочечников			
	<i>CYP21A2</i>	AR	НФП, 46, XX, гиперандрогения
	<i>CYP11B1</i>	AR	НФП, 46, XX, гиперандрогения, артериальная гипертензия
	<i>CYP17A1</i>	AR	НФП, 46, XY, артериальная гипертензия, первичный гипогонадизм
	<i>POR</i>	AR	НФП, 46, XY и НФП, 46, XX, первичный гипогонадизм, скелетная патология
	<i>HSD3B2</i>	AR	НФП, 46, XY и НФП, 46, XX, преждевременное аденоархе, гиперандрогения у пациентов женского пола
	<i>CYP11A1</i>	AR	НФП, 46, XY, первичный гипогонадизм
<i>Дефекты синтеза и метаболизма холестерина</i>			
Болезнь Смит-Лемли-Опиц	<i>DHCR7</i>	AR	задержка умственного развития, краниофациальная мальформация, задержка роста, повышение 7-дегидрохолестерола крови
Абеталипопротеинемия	<i>MTP</i>	AR	Атаксия, ретинопатия, акантоз, мальабсорбция
Familial hypercholesterolemia_	<i>LDLR</i>	AD	Ксантомы, ксантелазмы
Sitosterolemia (Phytosterolemia)_	<i>ABCG5</i> <i>ABCG8</i>	AR	Низкий роста, первичный гипогонадизм, ксантомы, гемолитическая анемия, артриты, прогрессирующий атеросклероз, ранняя

			смерть от сердечно-сосудистых заболеваний
2- Дисгенезия/гипоплазия надпочечников			
Без синдромального фенотипа			
Х-сцепленная врожденная гипоплазия надпочечников	<i>NR0B1 (DAX1)</i>	X-linked	Гипогонадотропный гипогонадизм, иногда гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие
Продленная делеция участка короткого плеча X хромосомы (Xp21)	<i>Делеция генов, отвечающих за развитие мышечной дистрофии Дюшенна (ген дистрофин a), дефицита глицеролкиназы и гипоплазии надпочечников (ген NR0B1 (DAX1))</i>	X-linked	Мышечная дистрофия Дюшенна (в раннем возрасте может проявляться повышение АЛ, АСТ, задержкой моторного развития), дефицит глицеролкиназы (будет ложное повышение триглицеридов в биохимическом анализе крови), задержка психического развития, дефицит орнитин-транскарбамилазы. Клиника зависит от длины делецированного участка и вовлеченных генов.
Гипоплазия надпочечников вследствие дефицита стиреоидогенного фактора-1	<i>NR5A1 (SF-1)</i>	AD, AR	46, XY женщины, 46, XX мужчины, НФП, 46, XY и НФП, 46, XX, первичный гипогонадизм, азооспермия
С синдромальным фенотипом			
IMAGe синдром	<i>SAMD9</i>	AD	Миелодисплазия, иммунодефицит, задержка роста, гипоплазия надпочечников, патология наружных половых органов, энтеропатия
Синдром Паллистера-Холла	<i>GLI3</i>	AD	Гипоталамические гамартобластомы, гипопитуитаризм, неперфорированный анус, полидактилия, раздвоенный надгортанник, гортанно-трахеальная расщелина
Синдром Меккеля	<i>MKS1</i>	AR	Мальформации ЦНС, поликистоз почек, фиброз печени, полидактилия
Синдром Пенья-Шокейра 1	<i>DOK7</i>	AR	Артрогрипоз, фетальная акинезия, ЗВУР, кистозная гигрома, дисплазия легких, расщепление неба, крипторхизм, камптодактилия, кишечная мальротация, ониходистрофия, пороки сердца
Псевдотрисомия 13	<i>RAPSN</i>		Голопроэнцефалия, аномалия строения лица, полидактилия
Гидрофетальный синдром	<i>HYLS1</i>	AR	Prenatal-onset severe hydrocephalus, polydactyly, micrognathia, abnormal genitalia, congenital heart

			and pulmonary defects
Синдром Галловей-Мовата	<i>WDR73</i>	AR	Ранняя тяжелая энцефалопатия, тяжелая эпилепсия, микроцефалия, атрофия зрительного нерва, грыжа пищевого отверстия диафрагмы
Хромосомные аномалии – ассоциация с тетраплоидией, триплоидией, трисомиями по 18, 19, 21 хромосомам, моносомия 7 хромосомы, дупликация 5p, 11q синдром			Часто ассоциированы с патологией ЦНС, ЗВУР и другими аномалиями развития
3- Резистентность к АКГГ			
Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов 1 типа	<i>MC2R</i>	AR	Изолированная недостаточность глюкокортикоидов без дефицита минералокортикоидов, высокорослость, субклинический гипотиреоз, особенности лица (гипертелоризм, медиальный эпикант, выпуклый лоб)
Семейный изолированный дефицит глюкокортикоидов 2 типа	<i>MRAP</i>	AR	Изолированная недостаточность глюкокортикоидов без дефицита минералокортикоидов
4- Деструкция надпочечников, связанная с наследственными заболеваниями			
Дефекты ядерной оболочки			
Синдром Олгрова, Трипл А синдром, Синдром ААА	<i>AAAS</i>	AR	Аламикрия, ахалазия кардии, дисфункция автономной нервной системы, глухота, задержка развития, гиперкератоз, неврологические заболевания (полиморфизм проявлений)
Митохондриальные дефекты			
Дефект никотинамид –нуклеотид-трансгидрогеназы	<i>NNT</i>	AR	Изолированная недостаточность глюкокортикоидов, субклинический гипотиреоз, инсулинозависимый сахарный диабет
Дефицит тиоредоксинредуктазы	<i>TXNRD2</i>	AR	Изолированная недостаточность глюкокортикоидов
Дефицит глутатионпероксидазы + дефицит пероксиредоксина	<i>GPX1</i> + <i>PRDX3</i>		Изолированная недостаточность глюкокортикоидов. Описан единственный пациент с мутациями в двух генах

Дефекты метаболизма липидов			
<i>a. Пероксисомные заболевания</i>			
X-сцепленная аденолейкодистрофия	<i>ABCD1</i>	X-linked	Прогрессирующая нейродегенерация, когнитивные и поведенческие изменения, прогрессирующая потеря зрения и слуха, деменция, спазмы и судороги
Неонатальная аденолейкодистрофия Neonatal Adrenoleukodystrophy (Autosomal recessive) 7q21.2 601539 Severe hypotonia, seizures and encephalopathy, blindness and deafness, hepatic dysfunction, peroxysomal agenesis	<i>PEX1</i>	AR	Тяжелая гипотония, судороги, энцефалопатия, слепота, глухота, дисфункция печени, агенезия пероксисом
Болезнь Рефсума	<i>PHYH, PEX7</i>	AR	Множественная эпифизальная дисплазия, кардиомиопатия, анозмия, пигментный ретинит, нейропатия, атаксия, глухота, ихтиоз
<i>b. Лизосомальные заболевания</i>			
Болезнь Вольмана (дефицит лизосомальной кислой липазы)	<i>LIPA</i>	AR	Диффузная кальцификация надпочечников, ксантоматозные изменения печени, надпочечников, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, тонкого кишечника, легкий и тимуса, изменения кожи, сетчатки, ЦНС
<i>c. Дефекты эндоплазматического ретикулума</i>			
Дефицит сфингозин-1-фосфат-лиазы Steroid-resistant nephrotic syndrome, ichthyosis, lymphopenia, neurological defects primary hypothyroidism, cryptorchidism	<i>SGPL1</i>	AR	Тяжелый резистентный к глюкокортикоидами нефротический синдром, ихтиоз, лимфопения, неврологические дефекты, первичный гипотиреоз, крипторхизм
Аутоиммунная деструкция			
Изолированная аутоиммунная первичная надпочечниковая недостаточность	<i>Ассоциации с MICA, CLTA-4, HLA-DR3/DQ2, HLA-DR4/DQ8, HLA-B8</i>		

	<i>BACH2, PTPN22, CITA</i>		
Аутоиммунный полигландулярные синдромы (АПС)			
АПС 1 типа	<i>AIRE</i>	AR	Хронический кандидоз кожи и слизистых, гипопаратиреоз, другие аутоиммунные компоненты (первичный гипогонадизм, хронический аутоиммунный тиреоидит, диабет 1 типа, кератоконъюнктивит, пернициозная анемия, аутоиммунная энтеропатия, алоpecia, витилиго и другие)
АПС 2 типа	<i>Ассоциации с MICA, CLTA-4, HLA-DR3/DQ2, HLA-DR4/DQ8, HLA-B8 BACH2, PTPN22, CITA</i>		Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, тиреотоксикоз), диабет 1 типа, преждевременное истощение яичников, витилиго, пернициозная анемия
АПС 4 типа	<i>Ассоциации с MICA, CLTA-4, HLA-DR3/DQ2, HLA-DR4/DQ8, HLA-B8 BACH2, PTPN22, CITA</i>		Одно и более аутоиммунных заболеваний других органов, но не АПС 1 типов и не АПС 2 типов (без поражения щитовидной железы (атрофический гастрит, гипогонадизм, пернициозная анемия, целиакия, миастения гравис (myasthenia gravis), витилиго, алоpecia) (некоторые авторы данный синдром объединяют с АПС 2 типа)
5- Другие заболевания			
Дефекты восстановления ДНК	<i>MCM4</i>	AR	Дефицит натуральных киллеров, низкорослость, микроцефалия, частые вирусные инфекции, хромосомные поломки, склонность к неопластическим процессам Описаны только в ирланской популяции
Биологически неактивный АКТГ	<i>POMC</i>		Ожирение, рыжие волосы высокий уровень

			АКТГ, низкий кортизол Описан у единственного пациента. Для мутаций в РОМС характерно развитие вторичной ХНН в отличие от данного случая
Митохондриальные заболевания			
Синдром Кернса-Сейпра myopathy, ragged-red fibers seen on muscle biopsy	Делеции в митохондриальной ДНК, <i>MTTL1</i>		Прогрессирующая офтальмоплегия, птоз, дегенерация сетчатки, кардиомиопатия, микроцефалия, лактат-ацидоз, другие эндокринопатии(сахарный диабет, гипопаратиреоз и др), нейропатия, миопатия, при биопсии мышц - рваные красные волокна
Дефицит полимеразы митохондриальной ДНК	<i>POLG1</i>		Инфантильная эпилепсия, метаболические приступы, атаксия, нейропатия, офтальмоплегия, сахарный диабет 1 типа, гипотиреоз, психиатрические проявления
Прогрессирующая митохондриальная миопатия с врожденной катарактой	<i>GFER</i>	AR	Энцефалопатия, миопатия, врожденная катаракта, гипотония, задержка развития, сенсоневральная тугоухость, лактат-ацидоз, дыхательная недостаточность
MELAS- синдром	<i>MTTL1, MTTQ, MTTH, MTTK, MTTC, MTTS1-2, MTND-1,5,6</i>		Митохондриальная миопатия, лактат-ацидоз, инсульт-подобные приступы
Нарушение митохондриального комплекса-1	<i>NDUFAF5</i>		Агенезия мозолистого тела и прозрачной перегородки, врожденная диафрагмальная грыжа, лактат-ацидоз
Нарушенная трансляция митохондриальных белков и нарушения оксидативного фосфорилирования	<i>MRPS7, QRSL1</i>		Сенсоневральная тугоухость, прогрессирующая почечная и печеночная недостаточность, повышение лактата -ацидоз
Синдром Пирсона	Делеции нескольких генов митохондриальной ДНК		Низкий вес при рождении, отсутствие набора веса, сидеробластная анемия, недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основные симптомы заболевания можно подразделить на две группы, в зависимости от патогенеза. С учетом того, что у отдельных пациентов может встречаться изолированная глюкокортикоидная или изолированная минералокортикоидная недостаточность, важно отдельно указать клинические проявления для данных состояний[4–6].

1. Проявления дефицита глюкокортикоидов[1–9]:

- *слабость и повышенная утомляемость*
- *тошнота, рвота*
- *головные боли, особенно по утрам*
- *боли в животе*
- *гипонатриемия*
- *гиперпигментация кожных покровов (особенно над суставами и в места повышенного трения одежды), слизистых (края десен, язык, небо)*
- *потеря веса, резкое снижение аппетита*

2. Проявления дефицита минералокортикоидов[1–9]:

- *головокружения, головные боли*
- *очень выраженная тяга к соли и соленой пище*
- *тошнота, рвота*
- *признаки дегидратации*
- *гипотензия*
- *гипонатриемия и гиперкалиемия*
- *летаргия*

Также у пациентов могут быть проявления нарушения синтеза андрогенов:

1. Проявления избытка андрогенов при врожденной дисфункции коры надпочечников (дефицит 21-гидроксилазы, 11-бета-гидроксилазы): нарушение формирования наружных половых органов (вирилизация пациенток женского пола), преждевременное половое развитие по изосексуальному типу у мальчиков и по гетеросексуальному типу у девочек, опережение роста в раннем возрасте, прогрессия костного возраста с итоговым низким конечным ростом, гирсутизм, огрубение голоса, нарушения менструального цикла, гипоплазия матки. Выраженность данных клинических проявлений зависит от степени

дефицит ферментов, а также от компенсации заболевания на фоне терапии и приверженности к лечению.

2. Проявления дефицита андрогенов[2,3,8,10]:

-при некоторых нарушениях стероидогенеза в надпочечников (например, дефект STAR-протеина): нарушение формирования пола (феминизация пациентов мужского пола), гипогонадизм

-во всех остальных случаях: слабовыраженное или отсутствующее аксиллярное и лобковое оволосение (в основном у пациенток женского пола, так у пациентов мужского пола данные проявления нивелируются выработкой тестостерона яичками).

Клинические проявления адреналового криза [1–3,6,11]:

-повторная рвота, часто фонтаном, диарея, боли в животе (могут имитировать острый живот), повышение температуры тела, выраженная потеря веса, анорексия;

-гипонатриемия (с гиперкалиемией или без нее), гипогликемия, метаболический ацидоз, возможна гиперкальциемия;

-гипотензия или гиповолемический шок;

-делирий, синкопальные состояния, генерализованные судороги.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Для первичной надпочечниковой недостаточности характеры неспецифические клинические проявления, в связи с чем могут возникать ошибки в диагностике и лечении заболевания[1–5].

Пациентам с вышеперечисленными клиническими проявления возможно заподозрить ПХНН, но установлен он может быть только на основании результатов лабораторных тестов. Также заподозрить наличие у пациента ПХНН при отсутствии симптомов заболевания возможно по анамнезу, если у пациента имеет место установленный ранее диагноз, компонентом которого может быть ПХНН, или у пациента есть родственники с наследственными формами ПХНН[1–5].

Дефицит глюкокортикоидов можно установить при одном из следующих условий[1,4,7,12]:

- 1. Уровень кортизола менее 140 нмоль/л на фоне повышения уровня АКТГ более 2х норм в ранние утренние часы;*

2. Уровень кортизола менее 500 нмоль/л на фоне стимуляционного теста с аналогами АКТГ.

Уровень кортизола от 140 до 500 нмоль/л требует подтверждения при помощи стимуляционного теста с аналогами АКТГ. Уровень кортизола более 500 нмоль/л при любых условиях делает наличие ПХНН маловероятным[1,4,7,12].

Дефицит минералокортикоидов можно установить на основании повышения уровня ренина (активности ренина плазмы) при низком или нормальном (неадекватном повышению уровня ренина) уровне альдостерона в сочетании с электролитными нарушениями (гипонатриемия, гиперкалиемия). В начале заболевания возможно отсутствие электролитных нарушений или их минимальные изменения[1,4,7,12].

2.1 Жалобы и анамнез

- **Рекомендуется проводить диагностическое тестирование для исключения ПХНН пациентам, имеющим симптомы и признаки, позволяющие заподозрить ПХНН, в случае, если данные симптомы не объясняются другими установленными и известными патологическими состояниями у пациента[1,2,5,8,11,13].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:

К подозрительным клиническим проявлениями относят: мышечная слабость, дегидратация, головокружения, потеря аппетита и снижение веса, гиперпигментация кожи и слизистых и др. Проявления ПХНН неспецифичны, но сочетание этих проявлений с некоторыми лабораторными данными (гипогликемия, гипонатриемия, гиперкалиемия) и прогрессирующим ухудшением состояния делают ПХНН вероятной и требуют обследования для исключения ПХНН.

- **Рекомендуется проводить диагностическое тестирование для исключения ПХНН пациентам, не имеющим симптомов и признаков, позволяющих заподозрить ПХНН, если пациент имеет заболевание, одним с компонентов которого является ПХНН, или имеетотягощенный семейный анамнез по наследственным заболеваниям, компонентом которых является ПХНН, или имеет генетически дефект, приводящий к высокому риску развития ПХНН, вне зависимости от того, имеются ли у него другие клинические проявления данного генетического дефекта[1,2,5,8,11,13].**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:

ПХНН в детском возрасте, как правило, является наследственным заболеванием, нередко встречаются семейные случаи. При этом при наследственных формах ПХНН заболевание может манифестировать не с рождения, а позже в течении жизни, и даже уже во взрослом возрасте. В некоторых ситуациях генетический дефект у пациента может быть найден до появления у него какой-либо клинической картины, например, при обследовании пациента по поводу установленного наследственного заболевания у родственников пациента (у родителей, сибсов, родственников мужского пола – в зависимости от типа наследования заболевания). Обнаружение уже известного патогенного генетического варианта у пациента будет требовать периодического скрининга пациента на ПХНН. Часто в таких случаях диагноз можно установить на до- и субклинической стадии и избежать развития тяжелых жизнеугрожающих состояний у пациента благодаря своевременному назначению заместительной гормональной терапии. То, каких членов семьи необходимо обследовать, зависит от конкретной нозологической формы и типа его наследования (см.таблицу 1).

- **Рекомендуется немедленно начинать терапию парентеральным введением препаратов глюкокортикоидов до получения результатов диагностических тестов у пациентов с клинической картиной тяжелой надпочечниковой недостаточности или с признаками криза надпочечниковой недостаточности[2,4,5,11,12]**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:

Пациентам с острым тяжелым состоянием, подозрительным на криз надпочечниковой недостаточности (клиническая картина криза надпочечниковой недостаточности подробно описана в разделе 1.6 «Клиническая картина заболевания...»), необходимо начинать терапию глюкокортикоидами до установления диагноза по жизненным показаниям. Необходимо провести забор образца крови для исследования кортизола и АКТГ до первого введения глюкокортикоидов. При неубедительных данных или невозможности провести забор крови до введения глюкокортикоидов возможно провести диагностическое обследование пациента позже после стабилизации состояния пациента путем временной отмены или снижения дозы глюкокортикоидов.

2.2 Физикальное обследование

- **Всем пациентам с подозрением на ПХНН рекомендуется стандартное физикальное обследование для обнаружения дополнительных клинических признаков ПХНН (осмотр кожных покровов, оценка антропометрических показателей, исследование АД, ЧСС, ЧД, пальпация и перкуссия живота и т.д.) [1,2,5,8,11,13]**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

При осмотре диагностическое значение имеют следующие симптомы:

- гиперпигментация кожных покровов и слизистых (локальная или диффузная);
- бледность или сероватый оттенок кожи;
- снижение тургора кожи;
- низкое АД;
- дефицит массы тела или резкая потеря веса.

Ни одно из клинических проявлений не является строго специфическим критерием диагностики ХНН и требует лабораторного подтверждения

2.3 Лабораторные диагностические исследования

Для установления диагноза ПХНН недостаточно клинической картины, необходимо обязательное лабораторное подтверждение

- **Всем пациентам с подозрением на ПХНН необходимо исследование следующих показателей крови[1,2,5,8,11,13]:**

- 1. АКТГ (плазма крови)**
- 2. Кортизол (сыворотка крови)**
- 3. Ренин прямой (плазма) или активность ренина плазмы**
- 4. Альдостерон (сыворотка)**
- 5. Калий и натрий (сыворотка)**
- 6. Глюкоза (сыворотка или плазма)**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Исследование АКТГ и кортизола позволяет диагностировать наличие надпочечниковой недостаточности (а именно, дефицита глюкокортикоидов) и провести дифференциальную диагностику между первичной и вторичной недостаточностью надпочечников. При ПХНН будет повышение АКТГ при низком или неадекватном уровне АКТГ кортизоле, в то время как при вторичной надпочечниковой недостаточности уровень АКТГ будет низконормальным или снижен. Исследование глюкозы крови позволит выявить гипогликемию, которая характерна для дефицита глюкокортикоидов. Повышение ренина при низком и неадекватном повышению ренина нормальном уровне альдостерона позволяет диагностировать дефицит минералокортикоидов. Снижение натрия крови может говорить о дефиците как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов, а повышение уровня калия говорит в пользу наличия дефицита минералокортикоидов.

- **Исследование показателей крови (АКТГ, кортизол) для диагностики ПХНН необходимо проводить в ранние утренние часы (не позднее 10:00), если позволяет состояние пациента. В случае подозрения на криз надпочечниковой недостаточности забор образцов крови необходимо провести в любое время суток до введения препаратов глюкокортикоидов[13–18].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Учитывая особенности суточных ритмов секреции АКТГ и кортизола исследование АКТГ и кортизола необходимо проводить в утренние часы – часы максимальной их секреции. Необходимо также учитывать биологические ритмы данного пациента, возраст, а также уточнить информацию о возможной смене часовых поясов пациентом за последние несколько дней.

- **Уровень АКТГ более двух норм при уровне кортизола менее 140 нмоль/л позволяет установить ПХНН, а именно дефицит глюкокортикоидов[19–25]**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

Уровень АКТГ более 66 пмоль/л оказывает максимальное стимулирующее действие на синтез глюкокортикоидов. Уровень кортизола менее 140 нмоль/л при АКТГ более этих значений подтверждает, что кора надпочечников не способна адекватно

реагировать на стимуляцию АКТГ. Повышение уровня АКТГ на фоне нормальных значений кортизола также может говорить о начале развития ПХНН и требует контрольного обследования пациента.

- При пограничных значениях АКТГ и кортизола показано проведение стимуляционного теста с аналогами АКТГ для подтверждения диагноза, если позволяет состояние пациента[15,26–30]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:

Пациентам, имеющим пограничные уровни кортизола от 140 до 500 нмоль/л рекомендовано проведение теста с аналогом АКТГ короткого действия – тетракозактидом (синтен).

Протокол пробы с тетракозактидом:

1. Произвести забор крови для определения кортизола до введения препарата
2. Ввести препарат в/в болюсно в дозе 250 мкг для детей старше 2хлет, 125 мкг для детей от 1 года до 2 лет, 15мкг/кг для детей до года.
3. Произвести забор крови для определения кортизола через 30 и 60 минут

При повышении уровня кортизола крови более 500 нмоль/л ПХНН исключается. При отсутствии повышения кортизола или его недостаточном повышении (менее 500 нмоль/л), ПХНН подтверждается.

- Повышение уровня прямого ренина при низком или нормальном уровне альдостерона в сочетании с электролитными нарушениями (гипонатриемия, гиперкалиемия) позволяет установить дефицит минералокортикоидов[31–34]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

Повышение уровня ренина, отсутствие адекватного уровню ренина повышения альдостерона (или его снижение) вместе с электролитными нарушениями (гипонатриемия, гиперкалиемия) позволяет установить дефицит минералокортикоидов

В некоторых случаях для исключения минералокортикоидного дефицита показано проведение пробы с фуросемидом. Данная проба основана на том, что в норме гиповолемия, вызванная фуросемидом, стимулирует секрецию альдостерона. У пациентов с дефицитом минералокортикоидов адекватного выброса альдостерона не происходит. Однако, в нашей практике эта проба не имеет широкого применения и не рекомендуется рутинно для исключения минералокортикоидного дефицита.

2.4 Инструментальные диагностические исследования

Специальные инструментальные методы диагностики ПХНН не разработаны.

2.5 Иные диагностические исследования

- Пациентам с подтвержденным ПХНН рекомендовано проведение дополнительного обследования для диагностики причины заболевания[35–42]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарии:

Для прогноза течения заболевания, проведения необходимого лечения, а также медико-генетического консультирования семьи пациента важно установить причину заболевания. В детском возрасте, как правило, причиной заболевания являются наследственные заболевания.

Таким образом, пациентам с подтвержденным ПХНН рекомендовано:

- *Всем пациентам мужского пола старше 3 лет необходимо исследование уровня очень длинно-цепочечных жирных кислот для исключения X-сцепленной адренолейкодистрофии*
- *Всем пациентам старше 3х лет любого пола рекомендовано исследование антител к 21-гидроксилазе для исключения аутоиммунной ПХНН*
- *Всем детям с подтвержденной ПХНН необходимо проведение молекулярно-генетических исследований для уточнения причины заболевания. Выбор метода исследования и гена, подлежащему исследованию, зависит от возраста манифестации заболевания, пола пациента, клинической картины и семейного анамнеза (см.таблица 1).*

- При предполагаемом приобретенном ненаследственном генезе заболевания показано проведение визуализации надпочечников (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Основные цели лечения ПХНН:

1. Подобрать режим и дозы препаратов глюкокортикоидов так, чтобы они максимально соответствовали физиологическому и циркадному ритму кортизола
2. Избежать развития адреналового криза
3. Избежать хронической передозировки и ее отдаленных нежелательных эффектов (остеопороз, повышение кардиоваскулярных рисков, метаболический синдром)
4. Улучшить качество жизни пациента, обеспечив его психосоциальную адаптацию

3.1 Лекарственная терапия ПХНН

- Рекомендуется использование гидрокортизона** в качестве препарата выбора для лечения первичной надпочечниковой недостаточности в детском возрасте (восполнение дефицита глюкокортикоидов) в средней дозе 8 мг на площадь поверхности тела (8 мг/м²) в 3-4 приема[43–58].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Препаратом выбора в детском возрасте является гидрокортизон**. Назначения преднизолона** и дексаметазона** нежелательно в детском возрасте, особенно у детей с открытыми зонами роста в связи с большим риском развития передозировки данными препаратами и их негативным влиянием на рост пациента. В некоторых случаях при невозможности компенсации состояния пациента гидрокортизоном**, низкой приверженности к лечению, а также при отсутствии препарата возможно назначение преднизолона**. Также возможно назначение препаратов кортизона ацетата, но необходимо помнить, что в организме необходима его активация при помощи печеночного фермента 11-бета-

гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, активность которой варьируется в детском возрасте, и фармакокинетика данного препарата может быть непредсказуемой.

Средние дозы используемых препаратов:

- Гидрокортизон** 8 - 10 мг/м² /сут, 3х-4х-кратный прием;
 - Кортизон – ацетат 10-12 мг/м² /сут 3х кратный прием;
 - Преднизолон** 2-3 мг/м² /сут 2х-кратный прием
- Рекомендуется избегать назначения синтетических глюкокортикоидов пролонгированного действия для лечения ПХНН в детском возрасте (преднизолон**, дексаметазон**) [43–58]

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: Назначения преднизолона и дексаметазона нежелательно в детском возрасте, особенно у детей с открытыми зонами роста в связи с большим риском развития передозировки данными препаратами и их негативным влиянием на рост пациента. Назначение данных препаратов возможно только при отсутствии альтернативы или

- Мониторинг за терапией глюкокортикоидами и ее коррекцию рекомендуется проводить на основании оценки самочувствия, скорости роста, веса, артериального давления пациента[43–58].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: При коррекции доз глюкокортикоидов при ПХНН необходимо ориентироваться в первую очередь на самочувствие пациента, на темпы набора веса и скорость роста. Дефицит глюкокортикоидов будет проявляться отсутствием прибавки в весе, слабостью, вялостью, гипогликемическими состояниями. Избыток глюкокортикоидов будет проявляться быстрым набором веса по кушингоидному типу, снижением темпов роста, повышение АД.,

- Пациентам с ПХНН при наличии доказанного дефицита минералокортикоидов рекомендуется назначение флудрокортизона[59–64].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:

При большинстве форм ПХНН имеет место дефицит минералокортикоидов. Единственным доступным минералокортикоидным препаратом является флудрокортизон. Суточная доза препарата в среднем колеблется от 0,05 до 0,15 мг в сут. У детей грудного возраста доза может достигать 0,3 мг в сутки. Препарат принимается от 1 до 3х раз в сутки в зависимости от дозы.

- **Мониторинг за терапией минералокортикоидами и ее коррекцию рекомендуется проводить на основании клинической оценки, по уровню электролитов крови и ренина плазмы (активности ренина плазмы) [59–64].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

Для подбора дозы флудрокортизона важна клиническая оценка состояния пациента (тяга к соли, постуральная гипотензия, неудовлетворительный набор веса при дефиците флудрокортизона и гипертензия, отеки при избытке флудрокортизона). Также необходимо ориентироваться на уровень электролитов крови и ренина плазмы.

- **Новорожденным и детям первого года жизни с доказанным дефицитом минералокортикоидов дополнительно к терапии флудрокортизоном рекомендуется добавление в пищу хлорида натрия[64].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: *У новорожденных и у детей первого года жизни максимальная потребность в минералокортикоидах и для полной компенсации детям грудного возраста рекомендуется добавлять к пище 1-2 грамма хлорида натрия для обеспечения достаточного поступления натрия в организм.*

- **Рекомендуется проводить обучение пациентов и членов его семьи вопросам обследования, терапии и особенностей образа жизни при ПХНН, а также обучать их мероприятиям, которые необходимо проводить самостоятельно в острых ситуациях и при развитии адреналового криза[65–69].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3)

Комментарии: *Одной из значимых причин смерти пациентов с ПХНН является адреналовый криз. В связи с этим очень важно обучение пациентов и их*

родственников вопросам, связанным с лечением ПХНН и профилактикой развития адреналового криза.

3.2 Терапия адреналового криза

- **Всем пациентам с подозрением на адреналовый криз рекомендуется незамедлительное парентеральное введение гидрокортизона** в дозе 50 мг/м² с последующим продолжением введения гидрокортизона** из расчета 50-100 мг/м²/за сутки (в/в длительно в течение суток или поделенный на болюсные введения каждые 6 часов), а также парентеральным восполнением жидкости.**

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2)

Комментарии:

Всем пациентам, имеющим клиническую картину адреналового криза, необходимо проведение комплекса незамедлительных мероприятий:

- *Произвести забор образца крови для исследования электролитов и глюкозы крови у пациента с установленной ранее первичной надпочечниковой недостаточностью. Если у пациента ранее не была установлена ПХНН необходимо произвести забор образца крови для исследования уровня АКТГ и кортизола до начала введения глюкокортикоидов. При отсутствии возможности быстрого забора образца крови необходимо незамедлительно приступить к терапии (в случаях, если пациент еще не находится в лечебном учреждении).*
- *Произвести парентеральное болюсное введение гидрокортизона** в дозе 50 мг/м² с последующим продолжением введения гидрокортизона** из расчета 50-100 мг/м²/за сутки (в/в капельно длительно в течение суток или поделенный на болюсные введения каждые 6 часов).*
- *В/в введение 0.9% раствора хлорида натрия в дозе 20мл/кг в течение 1 часа. При развитии шока возможно увеличить дозу 0.9% раствора хлорида натрия до 60мл/кг в течение 1 часа.*
- *При развитии гипогликемии к терапии добавить растворы глюкозы: для детей до 12 лет – 5-10 мл/кг 10% раствора глюкозы, для детей старше 12 лет – 0,5-1 гр/кг глюкозы или 2-4 мл/кг 25%раствора глюкозы (максимум однократно 25 гр глюкозы) в/в медленно со скоростью 2-3 мл/мин.*
- *Проводить постоянный мониторинг пульса, артериального давления, ЭКГ*

- *Контроль калия и натрия каждые 2 часа*
- *При сохраняющейся на фоне терапии гиперкалиемии с типичными изменениями на ЭКГ возможно введение растворов глюкозы с инсулином*
- *В случае отсутствия гидрокортизона** возможно использование раствора преднизолона** для терапии адреналового криза. Использование дексаметазона возможно только при отсутствии других глюкокортикоидов (гидрокортизона** и преднизолона**)*
- *При нормализации состояния и электролитов постепенный переход с в/в капельного введения на в/м и далее переход на пероральные препараты*
- *Флудорокортизон назначается при дозе гидрокортизона** менее 50 мг/сут*

3.3 Профилактика адреналового криза

- **Всем пациентам с ПХНН рекомендуется носить браслеты или карточки с указанием имени, необходимости постоянной терапии глюко- и минералокортикоидами, рекомендациями по оказанию экстренной медицинской помощи, телефона доверенного лица[65–69].**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

- **Всем пациентам с ПХНН рекомендуется иметь при себе набор для неотложной медицинской помощи (ампула гидрокортизона** (или преднизолона**), шприц) [65–69]**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

- **Для профилактики развития адреналового криза пациентам рекомендуется увеличивать дозу гидрокортизона** или переходить на парентеральное введение гидрокортизона** в стрессовых ситуациях в зависимости от тяжести состояния и силы воздействующего стрессового фактора[3,4,10,70–74]**

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии:

Заболевания с повышением температуры тела.

*При повышении температуры тела более 38°C пациентам с ПХНН рекомендовано увеличение суточной дозы гидрокортизона** в 2-3 раза, при температуре более 39°C рекомендовано увеличение дозы гидрокортизона** в 3 раза. При температуре тела до 38°C необходимо ориентироваться на самочувствие пациента: при развитии слабости и плохом самочувствии рекомендовано увеличить суточную дозу гидрокортизона** в 2 раза*

Заболевания, сопровождающиеся невозможностью перорального приема гидрокортизона (острые кишечные инфекции, травмы, повторная рвота без инфекции и др.)

*Необходимо однократное в/м введение гидрокортизона** из расчета 50мг/м² или :*

- *детям до 3 лет - 25 мг в/м,*
- *от 3 до 7 лет - 50 мг в/м ,*
- *от 7 до 12 лет – 75 мг в/м*
- *старше 12 лет - 100 мг в/м*

*Данная доза обеспечит потребность в глюкокортикоидах до 6 часов и позволит за это время обратиться за специализированной медицинской помощью. При сохраняющемся плохом самочувствии, рвоте через 6 часом необходимо повторить введение гидрокортизона**.*

Малые и средние инвазивные вмешательства

*Рекомендовано однократное в/м введение гидрокортизона** непосредственно перед вмешательством из расчета 50мг/м² или :*

- *детям до 3 лет - 25 мг в/м,*
- *от 3 до 12 лет - 50 мг в/м ,*
- *старше 12 лет - 100 мг в/м*

При необходимости госпитализации пациента после процедуры показано продолжение парентеральной терапии в дозе 50мг/м² в течение суток в/в медленно и разделить данную дозу на 4 введения в течение 24 часов.

*При малоинвазивных процедурах возможно однократное увеличение дозы перорального гидрокортизона** в 2-3 раза.*

Большие инвазивные вмешательства

При хирургических операциях с общей анестезией, тяжелых травмах, родах и заболеваниях требующих интенсивной терапии необходимо:

- непосредственно перед анестезией рекомендовано введение гидрокортизона** в дозе 50мг/м² (пациентам старшего возраста и взрослым - 100 мг однократно), с последующим введением гидрокортизона 50-100мг/м² за сутки в/в медленно непрерывно или разделить данную дозу на болюсные в/в введения каждые 6 часов.*
- На следующий день после вмешательства при стабильной клинической картине и возможности перехода на энтеральный прием препарата рекомендована терапия таблетированными формами гидрокортизона** в дозах в 3-4 раза превышающих стандартную дозу пациента. При нестабильном состоянии пациента или невозможности перейти на энтеральный прием препарата – продолжить парентеральное введение гидрокортизона** в виде в/в медленной постоянной инфузии или разделить суточную дозу на болюсные введения каждые 6 часов.*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Специфические реабилитационные мероприятия не разработаны

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

- Всем пациентам с ПХНН рекомендуется 1 раз в 3-6 месяцев проводить обследование для оценки необходимости коррекции терапии по следующим показателям:[32,43–48,55,57–60,64,75]**
 - 1. Данные осмотра – скорость роста, динамика веса, артериальное давление, оценка кожных покровов и слизистых, оценка самочувствия;**
 - 2. Анализ крови на ренин (активность ренина плазмы), калий, натрий**

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: необходимо регулярное обследование у эндокринолога или педиатра для коррекции терапии. Терапия глюкокортикоидами подбирается по самочувствию пациента, динамике веса, скорости роста. Коррекция дозы флудрокортизона проводится на основании АД, электролитов крови и ренина плазмы(активности ренина плазмы)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Экстренная госпитализация детей в стационар с признаками адреналового криза для уточнения диагноза и проведения экстренных мероприятий по купированию криза;
2. Экстренная госпитализация детей в стационар с установленным диагнозом ПХНН при возникновении адреналового криза;
3. Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с подозрением на ПХНН при отсутствии возможности проведения первичного обследования в полном объеме амбулаторно, в том числе детей из групп риска по развитию ПХНН (пациенты с наследственными синдромами, при которых может развиваться ПХНН);
4. Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с установленным диагнозом ПХНН при отсутствии возможности проведения динамического обследования в полном объеме амбулаторно;

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

- 1) В случае экстренной госпитализации ребенка с кризом надпочечниковой недостаточности выписка из стационара осуществляется после купирования криза надпочечниковой недостаточности и перевода ребенка на прием таблетированных препаратов;
- 2) В случае госпитализации ребенка с подозрением на ПХНН выписка пациента из стационара или дневного стационара осуществляется после уточнения диагноза и определения тактики лечения;
- 3) В случае госпитализации ребенка с установленным диагнозом ПХНН для динамического обследования и коррекции терапии пациент может быть выписан после завершения предусмотренного клиническими рекомендациями объема

обследования и коррекции получаемой терапии.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1.	Исследованы электролиты крови (калий, натрий), АКТГ, кортизол, ренин (активность ренина плазмы) при диагностике заболевания	да/нет
2.	Назначена терапия глюкокортикоидными и, при наличии показаний минералокортикоидными препаратами при постановке диагноза ПХНН	да/нет
3.	Проводится динамическое наблюдение за пациентами с установленным диагнозом ПХНН не реже 1 раза в 6 мес	да/нет
4.	При динамическом наблюдении за пациентами с ПХНН на приеме проведено измерение роста и веса с оценкой динамики данных показателей по сравнению с предыдущим визитом	да/нет
5.	При динамическом наблюдении за пациентами с ПХНН проведено измерение АД	да/нет
6.	При динамическом наблюдении за пациентами с дефицитом минералокортикоидов проведено исследование уровня ренина плазмы и электролитов крови не реже 1 раза в 6-12 мес	да/нет
7.	При динамическом наблюдении за пациентами с ПХНН проведена коррекция терапии на основании результатов обследования	да/нет

Список литературы

1. Дедов И.И., Петеркова В.А. Руководство по детской эндокринологии. Москва: Универсум Паблишинг, 2006. 600 р.
2. Charmandari E., Nicolaides N.C., Chrousos G.P. Adrenal insufficiency // *The Lancet*. 2014. Vol. 383, № 9935. P. 2152–2167.
3. Kirkgoz T., Guran T. Primary adrenal insufficiency in children: Diagnosis and management // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 32, № 4. P. 397–424.
4. Park J., Didi M., Blair J. The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency during childhood and adolescence // *Arch. Dis. Child*. 2016. Vol. 101, № 9. P. 860–865.
5. Ventura M. et al. The spectrum of pediatric adrenal insufficiency: insights from 34 years of experience // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 32, № 7. P. 721–726.
6. Oelkers W. Adrenal Insufficiency // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335, № 16. P. 1206–1212.
7. Oelkers W., Diederich S., Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992. Vol. 75, № 1. P. 259–264.
8. Jones D.A., Miras A., Tringham J.R. Addison's disease: a diagnostic challenge // *Br. J. Hosp. Med.* 2008. Vol. 69, № Sup12. P. 192–195.
9. Bleicken B. et al. Delayed Diagnosis of Adrenal Insufficiency Is Common: A Cross-Sectional Study in 216 Patients // *Am. J. Med. Sci.* 2010. Vol. 339, № 6. P. 525–531.
10. White P.C., Speiser P.W. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency* // *Endocr. Rev.* 2000. Vol. 21, № 3. P. 245–291.
11. Rushworth R.L., Torpy D.J., Falhammar H. Adrenal crises: perspectives and research directions // *Endocrine*. 2017. Vol. 55, № 2. P. 336–345.
12. Bornstein S.R. et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101, № 2. P. 364–389.
13. Chakera A.J., Vaidya B. Addison Disease in Adults: Diagnosis and Management // *Am. J. Med.* 2010. Vol. 123, № 5. P. 409–413.
14. Erturk E., Jaffe C.A., Barkan A.L. Evaluation of the Integrity of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Insulin Hypoglycemia Test ¹ // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83, № 7. P. 2350–2354.
15. El-Farhan N. et al. Method-specific serum cortisol responses to the adrenocorticotrophin test: comparison of gas chromatography-mass spectrometry and five automated immunoassays // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2013. Vol. 78, № 5. P. 673–680.
16. Deutschbein T. et al. Diagnosis of secondary adrenal insufficiency in patients with hypothalamic-pituitary disease: comparison between serum and salivary cortisol during the high-dose short synacthen test // *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 160, № 1. P. 9–16.
17. Schmidt I.L. et al. Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Evaluation of the Corticotropin-Releasing Hormone Test and Basal Serum Cortisol in Comparison to the Insulin Tolerance Test in Patients with Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Disease // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88, № 9. P. 4193–4198.
18. Kazlauskaitė R. et al. Corticotropin Tests for Hypothalamic-Pituitary- Adrenal Insufficiency: A Metaanalysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93, № 11. P. 4245–4253.
19. Pecori Giralaldi F. et al. Assessment of ACTH assay variability: a multicenter study // *Eur. J. Endocrinol.* 2011. Vol. 164, № 4. P. 505–512.
20. Van Rijn J.L.M.L. et al. Evaluation of ACTH immunoradiometric assays // *Clin. Biochem.* 1996. Vol. 29, № 1. P. 93–95.

21. Baker P.R. et al. Haplotype Analysis Discriminates Genetic Risk for DR3-Associated Endocrine Autoimmunity and Helps Define Extreme Risk for Addison's Disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, № 10. P. E263–E270.
22. Hägg E., Asplund K., Lithner F. VALUE OF BASAL PLASMA CORTISOL ASSAYS IN THE ASSESSMENT OF PITUITARY-ADRENAL INSUFFICIENCY // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1987. Vol. 26, № 2. P. 221–226.
23. Jenkins D. et al. Use of ACTH in the diagnosis of adrenal cortical insufficiency // Am. J. Med. 1955. Vol. 18, № 1. P. 3–14.
24. Oelkers W. et al. Dose-Response Relationships Between Plasma Adrenocorticotropin (ACTH), Cortisol, Aldosterone, and 18-Hydroxycorticosterone After Injection of ACTH-(1–39) or Human Corticotropin-Releasing Hormone in Man* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1988. Vol. 66, № 1. P. 181–186.
25. Lee M.K.V. et al. Cortisol: ACTH ratio to test for primary hypoadrenalism: a pilot study // Postgrad. Med. J. 2013. Vol. 89, № 1057. P. 617–620.
26. Klose M. et al. Factors Influencing the Adrenocorticotropin Test: Role of Contemporary Cortisol Assays, Body Composition, and Oral Contraceptive Agents // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92, № 4. P. 1326–1333.
27. Magnotti M., Shimshi M. Diagnosing Adrenal Insufficiency: Which Test is Best—The 1-μG or the 250-μG Cosyntropin Stimulation Test? // Endocr. Pract. 2008. Vol. 14, № 2. P. 233–238.
28. May M.E., Carey R.M. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. Retrospective review // Am. J. Med. 1985. Vol. 79, № 6. P. 679–684.
29. Oelkers W. The role of high- and low-dose corticotropin tests in the diagnosis of secondary adrenal insufficiency // Eur. J. Endocrinol. 1998. Vol. 139, № 6. P. 567–570.
30. Pura M. et al. The low-dose (1 μg) Cosyntropin Test (LDT) for Primary Adrenocortical Insufficiency: Defining the Normal Cortisol Response and Report on First Patients with Addison Disease Confirmed with LDT // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2009. Vol. 118, № 03. P. 151–157.
31. Saenger P. et al. Progressive Adrenal Failure in Polyglandular Autoimmune Disease* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982. Vol. 54, № 4. P. 863–868.
32. Coco G. et al. Estimated Risk for Developing Autoimmune Addison's Disease in Patients with Adrenal Cortex Autoantibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, № 5. P. 1637–1645.
33. De Bellis A. et al. Remission of subclinical adrenocortical failure in subjects with adrenal autoantibodies. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993. Vol. 76, № 4. P. 1002–1007.
34. Betterle C. et al. The natural history of adrenal function in autoimmune patients with adrenal autoantibodies // J. Endocrinol. 1988. Vol. 117, № 3. P. 467–475.
35. Conrad K. et al. Autoantibody diagnostics in clinical practice // Autoimmun. Rev. 2012. Vol. 11, № 3. P. 207–211.
36. Winqvist O., Karlsson F.A., Kämpe O. 21-hydroxylase, a major autoantigen in idiopathic Addison's disease // The Lancet. 1992. Vol. 339, № 8809. P. 1559–1562.
37. Laureti S. et al. Etiological Diagnosis of Primary Adrenal Insufficiency Using an Original Flowchart of Immune and Biochemical Markers ¹ // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83, № 9. P. 3163–3168.
38. Speiser P.W. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, № 9. P. 4133–4160.
39. Bornstein S.R. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360, № 22. P. 2328–2339.
40. Vita J.A. et al. Clinical clues to the cause of Addison's disease // Am. J. Med. 1985. Vol. 78, № 3. P. 461–466.
41. Horn M.A. et al. Screening for X-linked adrenoleukodystrophy among adult men with Addison's disease // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2013. Vol. 79, № 3. P. 316–320.

42. Laureti S. et al. X-linked adrenoleukodystrophy is a frequent cause of idiopathic Addison's disease in young adult male patients. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81, № 2. P. 470–474.
43. Purnell J.Q. et al. Association of 24-Hour Cortisol Production Rates, Cortisol-Binding Globulin, and Plasma-Free Cortisol Levels with Body Composition, Leptin Levels, and Aging in Adult Men and Women // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89, № 1. P. 281–287.
44. Nickelsen T., Schulz F., Demisch K. Studies on Cortisol Substitution Therapy in Patients with Adrenal Insufficiency // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2009. Vol. 82, № 04. P. 35–41.
45. Czock D. et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids: // Clin. Pharmacokinet. 2005. Vol. 44, № 1. P. 61–98.
46. Plat L. et al. Metabolic Effects of Short-Term Elevations of Plasma Cortisol Are More Pronounced in the Evening Than in the Morning ¹ // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999. Vol. 84, № 9. P. 3082–3092.
47. Simon N. et al. Pharmacokinetic Evidence for Suboptimal Treatment of Adrenal Insufficiency with Currently Available Hydrocortisone Tablets: // Clin. Pharmacokinet. 2010. Vol. 49, № 7. P. 455–463.
48. Peacey S.R. et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1997. Vol. 46, № 3. P. 255–261.
49. Howlett T.A. An Assessment of Optimal Hydrocortisone Replacement Therapy // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1997. Vol. 46, № 3. P. 263–268.
50. Laureti S., Falorni A., Santeusano F. Improvement of treatment of primary adrenal insufficiency by administration of cortisone acetate in three daily doses // J. Endocrinol. Invest. 2003. Vol. 26, № 11. P. 1071–1075.
51. Barbetta L. et al. Comparison of different regimens of glucocorticoid replacement therapy in patients with hypoadrenalism // J. Endocrinol. Invest. 2005. Vol. 28, № 9. P. 632–637.
52. Ekman B. et al. A randomized, double-blind, crossover study comparing two- and four-dose hydrocortisone regimen with regard to quality of life, cortisol and ACTH profiles in patients with primary adrenal insufficiency // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2012. Vol. 77, № 1. P. 18–25.
53. Forss M. et al. Current practice of glucocorticoid replacement therapy and patient-perceived health outcomes in adrenal insufficiency - a worldwide patient survey // BMC Endocr. Disord. 2012. Vol. 12, № 1. P. 8.
54. Fariss B.L. et al. Comparison of Absorption of Cortisone Acetate and Hydrocortisone Hemisuccinate* // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978. Vol. 47, № 5. P. 1137–1140.
55. Filipsson H. et al. The Impact of Glucocorticoid Replacement Regimens on Metabolic Outcome and Comorbidity in Hypopituitary Patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. Vol. 91, № 10. P. 3954–3961.
56. Wiegand S. et al. Reduced 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity in obese boys // Eur. J. Endocrinol. 2007. Vol. 157, № 3. P. 319–324.
57. Bonfig W. et al. Hydrocortisone Dosing during Puberty in Patients with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia: An Evidence-Based Recommendation // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, № 10. P. 3882–3888.
58. Grigorescu-Sido A. et al. Growth Analysis in Patients with 21-Hydroxylase Deficiency Influence of Glucocorticoid Dosage, Age at Diagnosis, Phenotype and Genotype on Growth and Height Outcome // Horm. Res. Paediatr. 2003. Vol. 60, № 2. P. 84–90.
59. Williams G.H. et al. Studies of the control of plasma aldosterone concentration in normal man // J. Clin. Invest. 1972. Vol. 51, № 7. P. 1731–1742.
60. Fiad T.M. et al. **The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency** // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1996. Vol. 45, № 5. P. 529–534.
61. Keilholz U., Guthrie G.P. Case Report: Adverse Effect of Phenytoin on Mineralocorticoid Replacement with Fludrocortisone in Adrenal Insufficiency // Am. J. Med. Sci. 1986. Vol. 291, № 4. P. 280–283.

62. Ross I.L. et al. Cardiovascular Risk Factors in Patients with Addison's Disease: A Comparative Study of South African and Swedish Patients // PLoS ONE / ed. Stover C.M. 2014. Vol. 9, № 3. P. e90768.
63. Inder W.J., Meyer C., Hunt P.J. Management of hypertension and heart failure in patients with Addison's disease // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2015. Vol. 82, № 6. P. 789–792.
64. Esposito D., Pasquali D., Johannsson G. Primary Adrenal Insufficiency: Managing Mineralocorticoid Replacement Therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 103, № 2. P. 376–387.
65. Repping-Wuts H.J.W.J. et al. A glucocorticoid education group meeting: an effective strategy for improving self-management to prevent adrenal crisis // Eur. J. Endocrinol. 2013. Vol. 169, № 1. P. 17–22.
66. Harsch I.A. et al. Cortisone replacement therapy in endocrine disorders - quality of self-care // J. Eval. Clin. Pract. 2010.
67. Braatvedt G.D., Newrick P.G., Corrall R.J. Patients' self administration of hydrocortisone. // BMJ. 1990. Vol. 301, № 6764. P. 1312–1312.
68. Fleming L.K., Rapp C.G., Sloane R. Caregiver Knowledge and Self-Confidence of Stress Dosing of Hydrocortisone in Children With Congenital Adrenal Hyperplasia // J. Pediatr. Nurs. 2011. Vol. 26, № 6. P. e55–e60.
69. Quinkler M. et al. A European Emergency Card for adrenal insufficiency can save lives // Eur. J. Intern. Med. 2015. Vol. 26, № 1. P. 75–76.
70. Allolio B. EXTENSIVE EXPERTISE IN ENDOCRINOLOGY: Adrenal crisis // Eur. J. Endocrinol. 2015. Vol. 172, № 3. P. R115–R124.
71. White K., Arlt W. Adrenal crisis in treated Addison's disease: a predictable but under-managed event // Eur. J. Endocrinol. 2010. Vol. 162, № 1. P. 115–120.
72. Hahner S. et al. High Incidence of Adrenal Crisis in Educated Patients With Chronic Adrenal Insufficiency: A Prospective Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100, № 2. P. 407–416.
73. Reisch N. et al. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency // Eur. J. Endocrinol. 2012. Vol. 167, № 1. P. 35–42.
74. Fonseca V. et al. Acute adrenal crisis precipitated by thyroxine. // BMJ. 1986. Vol. 292, № 6529. P. 1185–1186.
75. Erichsen M.M. et al. Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death // Eur. J. Endocrinol. 2009. Vol. 160, № 2. P. 233–237.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

РУКОВОДИТЕЛИ:

Петеркова Валентина Александровна – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, научный руководитель Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, заведующая кафедрой детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, главный внештатный детский специалист эндокринолог Минздрава России

Безлепкина Ольга Борисовна – доктор медицинских наук, заместитель директора Центра - директор Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

АВТОРЫ ТЕКСТА:

Созаева Лейла Салиховна - кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России

Карева Мария Андреевна - доктор медицинских наук, заведующая детским отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, доцент кафедры детской эндокринологии-диабетологии Института высшего и дополнительного профессионального образования ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Орлова Елизавета Михайловна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник. Доцент кафедры детской эндокринологии ИВиДПО ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

ЭКСПЕРТЫ:

Малиевский Олег Артурович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Приволжского Федерального округа.

Петрайкина Елена Ефимовна - доктор медицинских наук, директор Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог г. Москвы, главный внештатный специалист детский эндокринолог Центрального ФО.

Шапкина Любовь Александровна - доктор медицинских наук, профессор Института терапии и инструментальной диагностики ФГБОУ ВО "Тихоокеанский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Дальневосточного ФО.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна - доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии института последипломного образования ГБОУ ВО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого"

Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Красноярского края, главный внештатный специалист детский эндокринолог Сибирского ФО.

Кияев Алексей Васильевич - доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, руководитель Центра детской эндокринологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», главный внештатный специалист детский эндокринолог Свердловской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Уральского ФО.

Кострова Ирина Борисовна - заведующая отделением детской эндокринологии ГБУ "Детская республиканская клиническая больница им. Н. М. Кураева", главный внештатный специалист детский эндокринолог республики Дагестан, главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Кавказского ФО.

Башнина Елена Борисовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии имени академика В.Г. Баранова ФГОУВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», главный внештатный специалист детский эндокринолог Северо-Западного ФО.

Галкина Галина Александровна - доктор медицинских наук, заведующая детским эндокринным отделением НИИ акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО "Ростовский государственный медицинский университет" Минздрава России, главный внештатный специалист детский эндокринолог Ростовской области, главный внештатный специалист детский эндокринолог Южного ФО.

Конфликт интересов:

Члены рабочей группы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. детские эндокринологи
2. педиатры
3. детские реаниматологи-анестезиологи

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

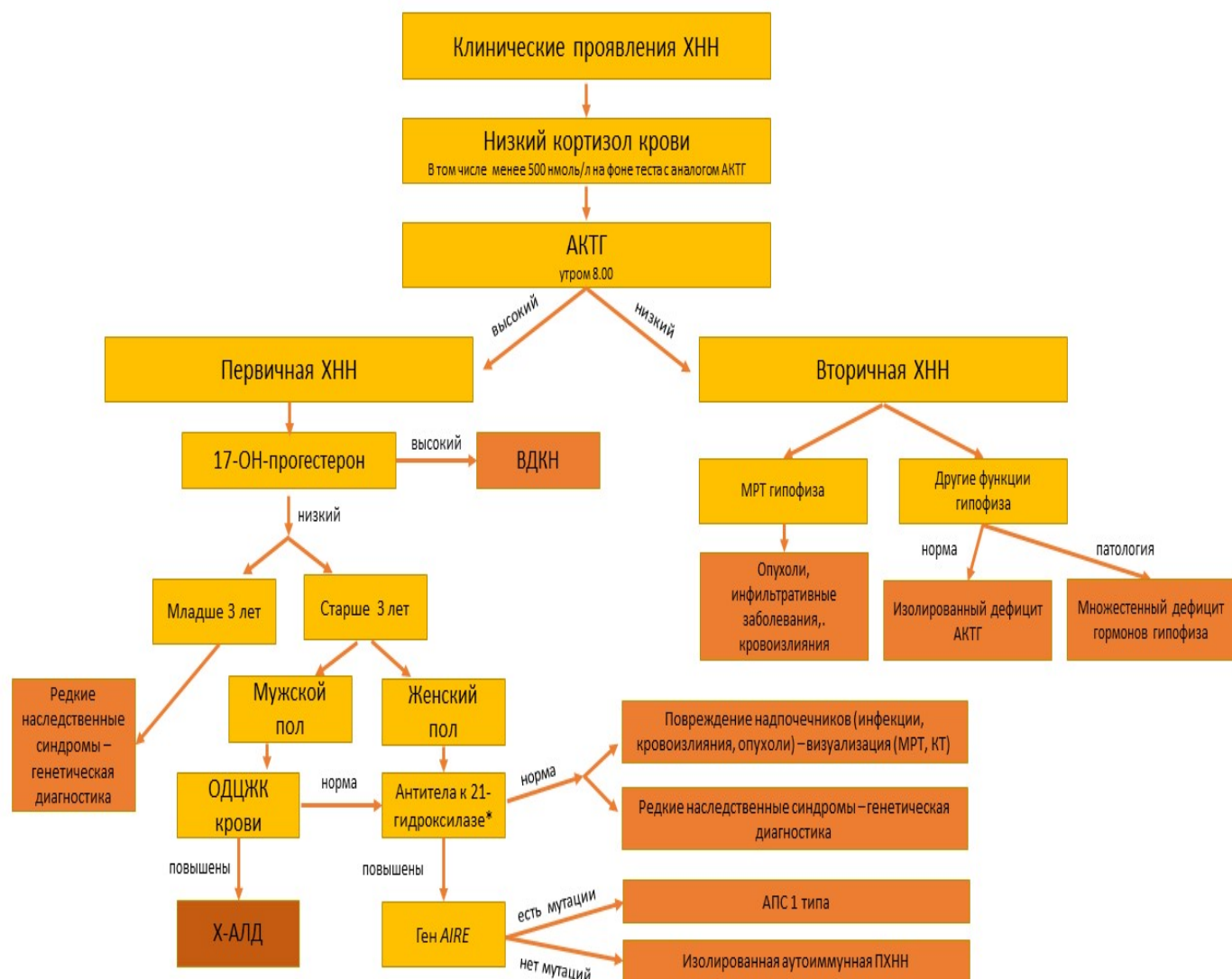
Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 года N 849н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гипопаратиреозе» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 26 февраля 2013 г., регистрационный № 27320)

Актуальные инструкции по применению лекарственных препаратов расположены на официальном сайте Минздрава России <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (<http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>).

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



*при невозможности исследования антител к 21-гидроксилазе исключаем АПС 1 типа и далее перейдем к исключению других наследственных синдромов и повреждению надпочечников

Приложение В. Информация для пациента

Надпочечники – что это такое?

Надпочечники – это два небольших треугольных «комочка» весом всего лишь около 10 г, которые разместились НАД почками, поэтому они так и называются **НАДПОЧЕЧНИКИ**. Они есть у каждого человека.

Зачем нужны надпочечники?

Надпочечники – это эндокринные железы, которые производят очень важные для организма вещества – **гормоны**.

Внутренняя («мозговая») часть надпочечника производит адреналин.

Наружная часть, ее называют «кора надпочечника», производит **кортикостероиды** (кортизол, альдостерон и андрогены):

- **КОРТИЗОЛ** – гормон, который помогает правильно использовать запасы энергии в организме (глюкозу, белки, жиры) и регулирует работу каждой клетки Вашего тела. Кроме того, кортизол помогает человеку бороться с стрессом и инфекциями, придает силы и энергию.
- **АЛЬДОСТЕРОН** – тоже гормон, который производят надпочечники. Он контролирует, чтобы в Вашем организме было столько воды, калия и натрия, сколько необходимо, чтобы правильно работало сердце, почки и все другие органы, поддерживает нормальное артериальное давление.
- **АНДРОГЕНЫ** – мужские половые гормоны, которые вырабатываются в надпочечниках в небольшом количестве.

Что такое надпочечниковая недостаточность?

Надпочечниковой недостаточность означает, что в организме не хватает кортизола. Часто не хватает еще и альдостерона. Без кортизола и альдостерона человек жить не может. Если кортизола не хватает, то человек становится слабым, у него пропадает аппетит, нет сил играть, работать, учиться, а иногда даже ходить:

- Если не хватает альдостерона, то соль (натрий) начинает уходить из организма вместе с водой. Люди начинают больше употреблять соли в пищу, чтобы возместить ее нехватку. Про детей часто родители говорят, что он «ест соль из солонки»

Симптомами так называемой «потери соли» могут быть рвота, понос, обезвоживание. Врачи называют это состояние «сольтеряющий криз»

Симптомы надпочечниковой недостаточности

- Потемнение кожных покровов (смуглость, «бронзовая кожа», «загар» , темные локти и колени)

- Необычно быстрая утомляемость и чрезмерная усталость
- Головокружение
- Очень низкое артериальное давление
- Тошнота, рвота
- Понос (диарея)
- Плохой аппетит
- Боли в животе
- Мышечная слабость
- Потеря веса без объективных причин
- Тяга к соленой пище
- Депрессия
- Низкий уровень глюкозы в крови

При появлении таких симптомов нужно незамедлительно сообщить об этом Вашему доктору, который поможет определить, связано ли это с надпочечниковой недостаточностью и назначить обследование и лечение.

Почему надпочечники неправильно работают?

Известно много причин, по которым надпочечники перестают производить достаточно кортизола и альдостерона.

- ***Врожденные наследственные заболевания надпочечников***
(врожденная дисфункция коры надпочечников, врожденная гипоплазия надпочечников, адренолейкодистрофия и другие более редкие причины).

У детей чаще всего надпочечниковая недостаточность проявляется в результате генетического дефекта. Происходит сбой на «фабрике производства кортизола и альдостерона», которая размещается в надпочечниках. Эту «фабрику» называют стероидогенезом. На ней работает много помощников (ферментов), которые «собирают» гормоны из нужных частей.

Если кто-то из ферментов-помощников не работает, или нет необходимых деталей, то не получается произвести нужные гормоны в нужном количестве.

Это и называется «недостаточность гормонов коры надпочечников», или **«надпочечниковая недостаточность»**.

- ***Аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, или Болезнь Аддисона.***

Такой вид надпочечниковой недостаточности встречается и у детей, и у взрослых. В этих случаях «фабрика производства гормонов» в надпочечниках просто разрушилась. Этому виной может быть аутоиммунный процесс, в результате которого вырабатываются «аутоантитела» - вещества, которые по «ошибке» выработала собственная иммунная система против своих же надпочечников. В этом виноваты снова гены. Иногда, гораздо реже, надпочечники разрушаются в результате кровоизлияния, инфекции (туберкулез и другие) или опухоли.

- **Хирургическое удаление надпочечников (адреналэктомия)**

Бывает, что хирургам пришлось удалить оба надпочечника, чтобы вылечить от другой более опасной болезни.

- **Болезни гипофиза**

Надпочечники могут неправильно работать также при болезнях гипофиза. Гипофиз вырабатывает важный для надпочечников адренокортикотропный гормон (АКТГ), который стимулирует работу надпочечника. Если в результате заболеваний гипофиза АКТГ не хватает, «здоровые» надпочечники не получают «команду сверху» и перестают вырабатывать кортизол. Врачи называют это **«вторичная надпочечниковая недостаточность»**.

Почти всегда для того, чтобы установить точную причину заболевания, необходимо провести сложные исследования крови пациента: генетические исследования - поиск «поломок» (мутаций) в генах, и/или анализ на специфические аутоантитела в крови.

Как жить, если надпочечники не работают?

Существуют лекарства, которые полностью заменяют недостающие гормоны. Такое лечение называют **«заместительная терапия»**.

Препараты, которые заменяют кортизол:

- Гидрокортизон (Кортеф)
- Кортизона ацетат
- Преднизолон

Препарат, который заменяет альдостерон:

- Кортинефф (флоринефф)

Продолжительность действия этих таблеток (время, которое вещество продолжает действовать в организме) от 6 до 12 часов, поэтому необходимо пить их несколько раз в день.

Кортеф и кортизона ацетат надо принимать 3 раза в день (реже доктор может назначить прием 2 раза в день)

Преднизолон надо принимать 2 раза в день

Кортинефф надо принимать 2 раза в день (реже доктор назначает 1 раз в день)

Дозы и режим приема (сколько раз в день и в какое время) порекомендует Вам доктор-эндокринолог.

ВСЕГДА надо принимать лекарства в назначенное время. Пропуск приема лекарств может быть очень опасен для Вас. Если все же Вы случайно пропустили прием, выпейте дозу позже или две дозы одновременно

При резком ухудшении состояния – сильной слабости, тошноте, обмороке судорогах, потере сознания и повторной рвоте - вводить внутримышечно суспензию гидрокортизона или солугекорт 50-100 мг для детей старше 5 лет и взрослых (50 мг детям до 5 лет) до приезда бригады скорой помощи.

Если Вам предстоит хирургическое вмешательство (операция), посоветуйтесь с Вашим доктором. Коррекция дозы зависит от тяжести операции

Я должен иметь с собой информационную карточку, браслет или значок, где указано, что я страдаю надпочечниковой недостаточностью и получаю заместительную терапию (подробнее см. ниже).

Зачем нужно носить при себе опознавательные знаки с медицинской информацией?

Это необходимо, чтобы люди и врачи, которые Вам будут помогать в экстренно, ситуации быстро определили, что необходимо делать.

Во время криза Вы можете потерять сознание, поэтому чрезвычайно важно, чтобы люди, которые оказались случайно в этот момент рядом, знали, что Вы получаете заместительную терапию гидрокортизоном(глюкокортикоидами). Если произошло что-то непредвиденное, и вы не можете сообщить о том, что вам необходим гидрокортизон, вам не окажут своевременную помощь, что может быть опасным для вашей жизни.

Какие могут быть опознавательные знаки?

Браслеты, кулоны, карточки, значки. Какую информацию они должны содержать?

Имя, Фамилия

*Если я без сознания или у меня судороги, рвота, диарея, бред, мне **СРОЧНО** необходимо сделать **инъекцию гидрокортизона 100 мг внутримышечно или внутривенно.***

Промедление опасно для жизни!

Телефон для связи с близкими или врачом

Вакцинация

Надпочечниковая недостаточность не является противопоказанием для вакцинации. Часто детям и взрослым, которые страдают надпочечниковой недостаточностью, отказывают в вакцинации, объясняя это тем, что их состояние может ухудшиться. Для этого утверждения нет никаких оснований. На фоне развития острого инфекционного заболевания вероятность развития криза намного выше.

В день вакцинации в случае ухудшения самочувствия надо увеличить дозу гидрокортизона (кортефа, кортизона ацетата) в 2 раза, затем при хорошем самочувствии сразу вернуть обычную дозу.

Спорт

Надпочечниковая недостаточность не является противопоказанием для занятий спортом. Человек, который регулярно принимает назначенную заместительную терапию, может заниматься спортом так же, как и здоровый человек. Обычные физические нагрузки (физкультура в школе, спортивные игры во дворе) не требуют дополнительной дозы лекарств. Если физические нагрузки очень большие, или, например, предстоят соревнования, то дозу гидрокортизона (кортефа, кортизона-ацетата) надо на это время увеличить в 2 раза.

Надо учитывать, что чрезмерно травматичные или экстремальные виды спорта создают более высокий риск развития острой ситуации для любого человека.

Беременность и роды

Женщина с надпочечниковой недостаточностью может выносить беременность и родить здорового ребенка. Доза гидрокортизона повышается обычно в третьем триместре беременности в 2 раза. Если самочувствие хорошее, то доза может оставаться без изменений.

Доза флудрокортизона (коринеффа) может повышаться в зависимости от уровня калия и артериального давления.

Рекомендуем настоятельно наблюдение эндокринолога во время беременности 1 раз в 2 месяца или чаще, если так считает врач.

Во время родов необходимо ввести 100-150 мг гидрокортизона внутривенно

Необходимо обязательно предупредить врачей-акушеров, которые принимают роды, о том, что женщина получает заместительную терапию кортикостероидами.

Способ родоразрешения иногда зависит от конкретной формы надпочечниковой недостаточности (особенно важно при адреногенитальном синдроме), это надо обсудить заранее с акушером-гинекологом и эндокринологом.

Имеется ли риск развития такого же заболевания у ребенка, сможет рассказать Вам генетик или эндокринолог, если известна причина надпочечниковой недостаточности.

Криз надпочечниковой недостаточности

Симптомы надпочечникового (адреналового) криза:

- *Тошнота, рвота, понос*
- *Резкая слабость*
- *Головокружение*
- *Потеря сознания*
- *Судороги*

Что делать?

1. КАК МОЖНО БЫСТРЕЕ СДЕЛАТЬ ИНЪЕКЦИЮ ГИДРОКОРТИЗОНА (ИЛИ СОЛУ-КОРТЕФА)

2. ВЫЗВАТЬ СКОРУЮ ПОМОЩЬ

ВАЖНО:

- ***Иметь при себе ВСЕГДА «набор для экстренной помощи» (ампулу с гидрокортизоном или солу-кортефом, и шприц для инъекций)***
 - ***Иметь при себе опознавательный браслет (или значок, карточку) с указанием, что Вы получаете гидрокортизон***
- *Чем быстрее будет сделана инъекция гидрокортизона, тем лучше!*
 - *Вы можете сделать инъекцию себе сами, или любой человек, находящийся рядом с Вами, может сделать Вам инъекцию*

Набор для экстренной медицинской помощи

ВСЕГДА должен быть с собой!!!

Состав:

1. *Ампула с гидрокортизоном (или ампула с солу-кортефом)*
2. *Шприц для внутримышечных инъекций 2 мл (Внимание: инсулиновые шприцы не подходят!!)*
3. *Спиртовая салфетка*
4. *Пластырь*

Какие могут быть осложнения от длительного приема лекарств?

Осложнения от постоянной пожизненной заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами минимальны.

Как мы уже рассказали, без кортизола человек жить не может. Заместительная терапия направлена на то, чтобы восполнить недостающие организму гормоны. Дозы, которые подбираются для каждого пациента с надпочечниковой недостаточностью,

максимально приближены к физиологическим (то есть ежедневная доза примерно равна тому количеству гормона, которое в норме должно вырабатываться у человека каждый день).

Препарат гидрокортизон (кортеф) практически полностью идентичен натуральному кортизолу.

Кратковременное повышение дозы на время болезни или стресса вреда не наносит.

Длительный неправильный прием, намного завышенные дозы лекарств, конечно, приводят к побочным эффектам – замедление роста, увеличение массы тела, повышение артериального давления, повышение хрупкости костей (то есть снижение плотности костной ткани), катаракте и сахарному диабету. Этого можно избежать, если правильно принимать препараты и регулярно консультироваться с доктором-эндокринологом.

Препараты глюкокортикоидов могут раздражать слизистую желудка, вызывая гастрит. Рекомендуем принимать таблетки после еды или запивать молоком или киселем.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических
рекомендациях**

Не предусмотрено

Приложение Д. Форма рецензии для оформления предложений и замечаний к проекту клинических рекомендаций

Рецензия на проект клинических рекомендаций " Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность "

Фамилия И.О.:

Контактные данные:

Место работы:

Должность:

Дата заполнения:

1. Представленный проект КР " Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность " Вам понятен? ДА/НЕТ

2. Ваше отношение к значимости КР " Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность " для системы здравоохранения Российской Федерации:

3. Представленный проект КР " Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность " будет полезен (бесполезен) для практического здравоохранения, и в чем его польза (отсутствие пользы, вред)?

4. Представленный проект КР " Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность « соответствует (противоречит) законодательству Российской Федерации или (и) законодательству субъекта Российской Федерации) (если противоречит, то каким именно документам и в чём).

5. Представленный проект КР " Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность " соответствует (не соответствует) сложившейся типичной практике в здравоохранении Российской Федерации (если не соответствует, то в чём).

6. Укажите другие соображения, предложения:

7. В случае несогласия с отдельными положениями проекта КР " Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность " предложите свои варианты с указанием страницы и пункта, относительно которого предложены изменения (оформляется в соответствии с таблицей).

№ п/п	Номер страницы, название пункта	Приложение или замечание	Обоснование предложения или замечания	Источники литературы, подтверждающие предложения или замечания

Просим выслать Вашу рецензию на адрес leila.sozaeva@gmail.com в срок до «14» августа 2022 г. включительно.

В соответствии со сложившейся международной практикой в случае отсутствия Вашей рецензии принимается решение о том, что Вы согласны со всеми пунктами представленного проекта.